

巻頭特別論文 (総説)

壊れた脳の修復は可能か

木 山 博 資*

【抄 録】

損傷した中枢神経系は再生しないと考えられていた。しかし、再生能を有する末梢神経系の研究から、再生にかかる分子メカニズムが明らかになりつつあり、その結果をもとにした中枢神経系の再生の可能性が出てきた。また最近、中枢の再生を阻止している分子群の解明が進んでいる。さらに、高齢者脳における神経幹細胞の存在も明らかになり、脳の修復・神経再生医療は、大きな変貌を遂げようとしている。本総説では、この領域における最近の知見を紹介し、今後の展望について考えてみたい。

はじめに

『脳卒中で失われた様々な機能は取り戻すことができるのだろうか。脊髄損傷の患者さんは再び歩けるようになるのであろうか。パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症の進行をくいとめることはできるであろうか。これらの障害はすべて神経細胞の変性・死に起因したものであり、神経細胞を死から守る、もしくは新たな神経細胞を補充してやるのが可能であれば克服することができる。我々の最終的な目標はこれらの神経傷害や疾患による損失機能の修復もしくは機能維持を目指すことにある。』これは私が旭川医大在職時の第一解剖のホームページのタイトルページに掲げていた言葉です。旭川医大に御世話になっていた時期から大阪に移った現在も、ここに掲げた目標へ向けて少しでも前進することを心がけ研究を進めております。今回のフォーラムでは、専門以外の方にも軽く読んでいただくことを目的として少しくだけたスタイルで、以前旭川医大フォーラムで講演した私共の研究領域の内容の一部に加え、最近のこの領域の動向を紹介してみたいと思います^{1),2)}。

神経細胞の分化増殖能喪失の意義

脳の神経細胞は生まれる頃には既に分裂が終了しており、生後は加齢とともに細胞数は減少の一途をたどる、という講義を受けたのは私だけではないと思いま

す。神経細胞の最大の特徴は発達成熟にともなう分裂増殖能の喪失です。脳の神経細胞は高度に分化が進み神経回路を構築しているので、神経細胞が短期間で死滅したり勝手に分裂増殖してもらっては、せっかくでき上がった神経回路をしょっちゅう組み直す必要が出てきます。せっかく記憶したことが神経細胞の死滅や分裂とともに無くなっては困るのです。神経細胞は分裂することなく、神経回路の一部を永く担当し続けてもらわなければ困ります。従って神経細胞の分裂能の喪失や他に類を見ない長い寿命は、ある意味では極めて合目的であると考えられます。このような神経細胞の特徴は、脳の損傷時には裏目に出ます。脳卒中や脳の外傷の時には、損傷を受けた神経細胞の代わりに勤める神経細胞が新たに増殖してこないために、重篤な機能障害が残ることとなります。脳は本来の機能を十分発揮するために、損傷時の再生能を犠牲にしているといっても過言ではありません。ただ最近、後述するように増殖分化能を隠し持った神経幹細胞が少数ながら高齢者の脳内にも生息していることがあきらかとなり、数年前と状況が若干異なって参りました。しかし、大筋は上述のごとくであることに変わりはありません。

損傷神経細胞の死

損傷に起因する神経細胞の死へ至る経過にはさまざまなパターンがあります。例えば脊髄損傷や脳の外傷

* 大阪市立大学 大学院医学研究科 機能細胞形態学(医学部解剖学第一)

の時には、傷害の中心部分の神経細胞は即細胞死に至りますが、このほかに損傷部分を通過する極めて多くの損傷神経軸索も同様に傷害を受けます。このように細胞体に直接傷害を受けていなくとも、軸索に損傷を受けた神経細胞では、逆行性の軸索変性等のさまざまな変化を徐々に呈しながら神経細胞死への道筋をたどります。脳梗塞などにおいても、血流の停止した損傷コア領域は速やかに細胞死へと向かいますが、その周辺領域の神経細胞は徐々に細胞死への道筋をたどります。また、2次的に生じてくる浮腫も直接損傷を受けていない別の神経細胞を細胞死へと巻き込んでゆきます。脳や脊髄が損傷を受けたときには、傷害の中心部の神経細胞は細胞死を避けようがありませんが、多くの周辺の神経細胞が死に至るには若干の時間的間隙があります。この間隙にこそ治療のチャンスがあり、現在多くの研究者がさまざまなチャレンジを行っているところです。さて、傷害を受けた神経細胞が細胞死にいたる分子メカニズムについては多くの研究がなされていますが、神経系の場合細胞死を引き起こす悪玉の代表としてグルタミン酸とフリーラジカルがあげられています。脳では、細胞内と細胞外ではグルタミン酸の濃度が3桁ほど異なります。神経細胞内ではグルタミン酸の濃度は高く細胞外ではその濃度が極めて低く押さえられています。これは、神経細胞やグリア細胞の細胞膜上にあるグルタミン酸トランスポーターが積極的にグルタミン酸を細胞の中に取り込んでいるからです。神経細胞が傷害を受け細胞内のグルタミン酸が細胞外へ放出されたり、細胞が弱ってトランスポーターがうまく作動しなくなったりすると、細胞外のグルタミン酸濃度は上昇します。ほとんどの神経細胞はグルタミン酸受容体を有しておりますので、細胞外のグルタミン酸濃度の上昇は過剰興奮を引き起こしたり、細胞内のCa濃度を過剰に上昇させるなど、細胞死へむかう時限爆弾のスイッチを入れてしまいます。損傷や各種ストレスによって産生されるフリーラジカルは、直接または間接的に細胞内の小器官や細胞膜を攻撃したり、細胞内の機能分子を酸化変性させ、その生理機能を奪ってしまいます。このようなグルタミン酸毒性やフリーラジカルはまさに death signal と考えられます。death signal を受けた神経細胞の中では、細胞死へ向けての分子応答が繰り広げられます(細胞死遂行過程)。最も典型的な損傷神経細胞の細胞死は、ミトコンドリアを介したアポトーシスであります。

death signal により、ミトコンドリアからのチトクロームCの放出がおこり、これが引き金になりプロテアーゼであるカスパーゼの一部(activating caspase: Caspase 9 など)が活性化され、これがさらに別の細胞死実行部隊のカスパーゼ(executioner caspase: Caspase 3 など)を活性化します(いわゆるカスパーゼカスケード)。またこれとは別に、最近多くの知見が得られている、蛋白分解系の不具合による神経細胞死も重要です。損傷などさまざまなストレス(death signal)にさらされた神経細胞では、通常の蛋白合成系に乱れが生じ、翻訳ミスや蛋白の折れたたみ(folding)のミスにより、異常な蛋白が生じます。通常はこれらの異常蛋白は、小胞体や細胞質で heat shock protein などのシャペロンと呼ばれる分子により検出され正常な蛋白に巻き戻されます(refolding)。また、修復できないものは26 Sプロテアソーム・ユビキチン系により分解されるのですが、検出から分解にいたる過程のどこかに異常があると、異常蛋白を修復したり分解する機構がうまく作動しません。結果として異常蛋白の蓄積が生じ、これが神経細胞死を引き起こすと考えられています。今のところ、蛋白の異常蓄積から最終的な細胞死へ至る過程がきっちりとして理解されていませんが、神経変性疾患や虚血ストレス等ではこのような細胞死が多いと考えられています。実際、アルツハイマーのβアミロイド、パーキンソン病のα-シヌクレインなど、神経変性疾患の多くには特定の蛋白が異常に蓄積した封入体・凝集体が見られます。これらの場合、分解系の異常の他に凝集蛋白自身の変異、特に異常なポリグルタミン鎖の伸展(CAGリピート)、が見られる場合があります。

神経再生をとりまく現状(温存再生と補充再生)

前述の神経細胞死を阻止することや、死んでしまった細胞を補充することが、神経再生研究の目指すところでもあります。神経再生を目指す上で、現状を整理すると、その手法は大別して2つに分けられます。傷害をうけた神経細胞が細胞死へ向かうのを阻止して、生存した神経細胞を使って再び回路修復を目指す方法(温存再生)と、細胞死に至り欠損した神経細胞の代用をする神経組織や細胞を外から補う方法(補充再生)です(図1)。

温存再生を目指す上で、第1の目標は神経細胞死をいかに防御するかであります。このため、グルタミン

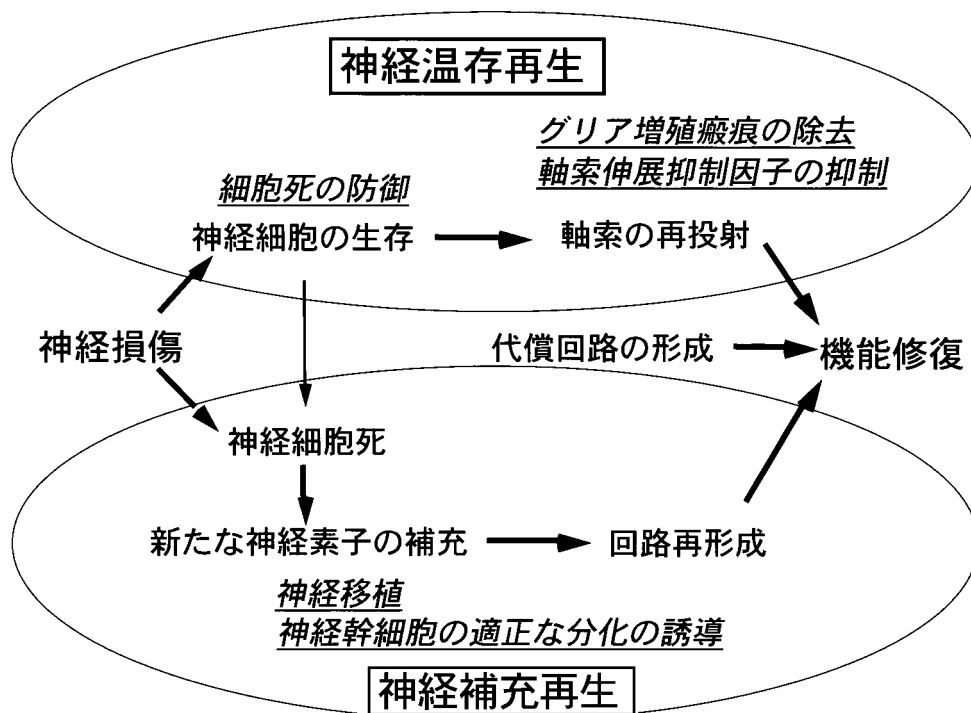


図1 神経温存再生と補充再生
 損傷脳の機能修復を目指すには、温存と補充の2つの再生の道がある。それぞれの道で神経再生をめざすには、下線の部分が課題となっている。

酸毒性をいかに低下させるか、フリーラジカルの攻撃からいかに細胞を守るかが大きな研究のターゲットとなります。第2の目標は生存した神経細胞からの軸索伸展をいかに促進し、回路修復へ向かわせるかにあります。中枢神経系の損傷の場合、損傷部分にはアストロサイトの増殖によるグリア瘢痕の形成がみられ、これが物理的な障害となり軸索の伸展を阻止します。また、オリゴデンドロサイトは軸索伸展を阻止する因子（NOGOなど、後述）を放出し、軸索伸展を抑制すると考えられており、これらをいかに取り除くかが目標となります。

一方、補充再生の場合、いったん損傷を受けた神経細胞の多くは細胞死に至りますが、前述のように細胞死に至った神経細胞の代わりにしてくれる新たな神経細胞は生まれてこないというのが従来の定説でありました。そこで、脳移植という言葉に代表されるように、胎児脳の一部や患者の交感神経節・副腎髄質の細胞などを脳内に移植することが試みられておりました。しかし、倫理的問題や患者自身の神経組織を用いることなど多くの問題点を孕んでおり、補充再生はあ

まり現実的ではありませんでした。ところが、最近脳の中に神経幹細胞という増殖分化能を維持した神経細胞の存在が証明されたり、間葉系の細胞が神経細胞に分化しうることが証明されるに至って、神経幹細胞を用いた補充再生が現実味をおびてきました。幹細胞を用いた補充再生では、幹細胞の分化をいかに厳密にコントロールできるかが一番の問題となります。また、温存再生と同様に移植された神経幹細胞が、目的の細胞として機能すべくホストの細胞と回路を形成させるにはどのようにするかも解決されるべき問題点です。このように両者の再生にはそれぞれ、長短所があり、これらをバランスよくポトムアップしてゆくことが、正しい神経再生研究の進む道筋であると思われます。

末梢神経の再生

末梢神経のなかでも運動神経は再生能力の高い神経であります。運動ニューロンの細胞体は脊髄や脳の中にあり、そこから伸びた軸索が、脳や脊髄を離れ末梢の骨格筋へ投射し、筋の運動を制御します。その長い軸索に傷害（圧迫／挫滅／切断）等が加えられた場

合、軸索の傷害部位から遠位端は直ちに変性 (Waller 変性) が生じますが、近位端は変性を免れます (図 2)。変性を起こした遠位の軸索の残骸はマクロファージが貪食し取り除きますが、遠位のシュワン細胞は生存し、軸索再生を誘導する栄養因子の放出や再生軸索の足場を提供します。一方、軸索傷害後、細胞体の近傍

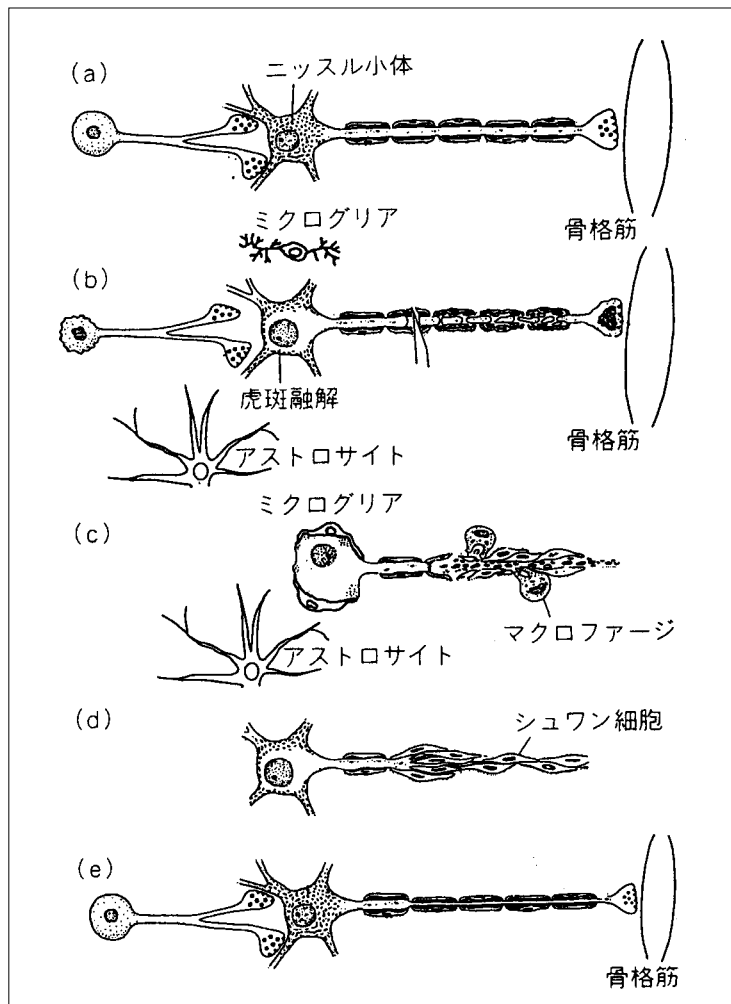


図2 運動ニューロンの再生

(a)正常な運動ニューロン、(b)軸索損傷による遠位端の変性、(c)再生軸索芽の伸展。マクロファージによる変性軸索の除去、ミクログリアの損傷神経細胞体への接着、アストロサイトの活性化、(d)再生軸索のシュワン細胞に沿った伸展、(e)軸索再生の完了と上位ニューロンからの入の回復。

(参考文献 2 より)

ではグリアのダイナミックな応答が展開されます。傷害後にまず特徴的な応答を示すのがミクログリアです。通常脳の中では短い多くの突起を有する静止型のミクログリアが多数存在しますが、軸索傷害後は活性化型のアメーバ状になって損傷運動ニューロンの細胞体を包み込みます。損傷後数時間以内にはミクログリアの移動が見られ、3日後には損傷神経細胞の周囲に

移動し、シナプスやアストロサイトの間隙をこじ開けるかのように、ミクログリアが突起を進入させ、細胞体を包み込んでゆきます。軸索損傷後5日から1週間後に、こんどはアストロサイトにおいて、著しいGFAPの発現上昇を伴った突起伸張が観察されます。

このときアストロサイトの活性化は分裂増殖を伴いません。軸索損傷部位では損傷近位端 (近傍のランビエ絞輪) から新たな軸索側枝が発芽し、損傷遠位端に存在するシュワン細胞の基底膜を足場に再び突起を伸展してゆきます。損傷後3週間で (完全に標的の骨格筋へ再生軸索が再投射する以前)、ミクログリアは細胞体から離れてゆき、代りにアストロサイトの突起が細胞体を取り囲むようになります。やがて再生軸索は標的の骨格筋へ至り筋終板を形成し、細胞体の側も上位ニューロンとのシナプスを回復します。運動神経の再生過程では以上のような現象が見られますが、再生には周辺のグリアが、何らかの重要な役割を持っていそうな動きをしていることが御理解いただけたと思います。

ニューロン・グリアの相互作用

前述のように、軸索損傷後にグリアはダイナミックな動きを見せますが、このときニューロンとグリアの間で作動する情報伝達分子に関する知見が徐々に蓄積されて参りました (図3)。軸索損傷時に作動する主な分子群には、神経栄養因子、サイトカインに属するものが多いのが特徴です。損傷を受けた運動ニューロンは、最初に周辺のグリアへ向けSOS信号とでも云うべきシグナルを送ります。シュワン細胞へ向けた情報伝達には、シュワンの増殖・活性化を促す分子があり、なかでも最近膀胱で発見されたReg-2は神経傷害を受けた運動神経細胞で新たに発現しシュワン細胞を増殖させることが明らかにされました。このほか、TGF β もニューロンより分泌され、シュワンに対して同様の活性があると考えられています。損傷ニューロンからアストロサイトやミクログリアへの情報伝達因子については、損傷運動ニューロンから放出されるグルタミン酸がアストロに存在するグルタミン酸受容体を介して情報を伝えることが示されてお

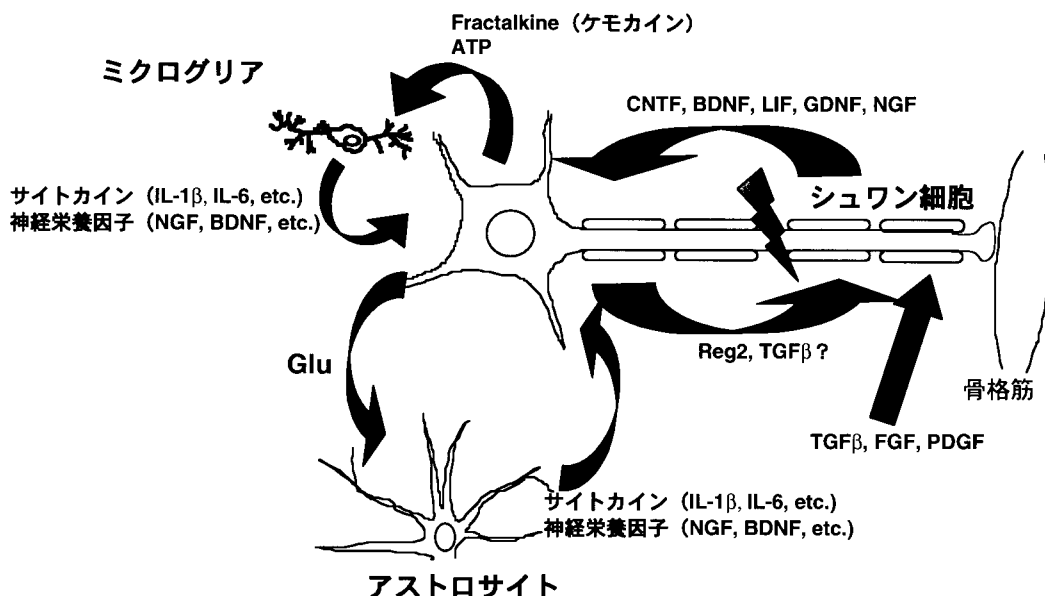


図3 軸索損傷後に見られるニューロンとグリアのインターラクション

す。また、ミクログリアについては、ミクログリアが ATP 受容体 (P2Y) を有すること、ミクログリアは ATP に応答してラフリングを呈し生体内での形態変化と類似した様相を示すことなどから、ATP はニューロンからミクログリアへの情報伝達因子として考えられております。この他、神経損傷後には運動ニューロンにおいてケモカインの一種である fractalkine の発現が新たにみられ、同時にミクログリアでこの受容体の発現も見られることから、fractalkine がミクログリアの誘導因子である可能性が示唆されております。

一方、グリアから損傷ニューロンへの因子には、各種の栄養因子やサイトカインが主要なものとしてあげられます。ミクログリアやアストロサイトからは IL-6 や IL1β などのサイトカイン、NGF や BDNF などの栄養因子が放出されることが示されております。また、神経損傷後のシュワン細胞は多彩な神経栄養因子やサイトカインの供給源となり、GDNF, BDNF, NGF, NT-3 をはじめとした神経栄養因子、LIF, IL-6 などのサイトカインの産生が促進することが知られております。

神経栄養因子による温存

神経損傷後にグリアから多くの神経栄養因子やサイトカインが放出されることから、神経栄養因子やサイトカインを投与することにより神経細胞を生存させる動物実験が多くなされました。実際、多くの因子は神

経細胞を温存させることに成功しましたが、実は再生能の高い運動神経では軸索損傷後にこのシグナルを効率良く作動させるため、受け手の側の損傷運動ニューロンにおいてダイナミックな分子発現が見られることが明らかになって参りました(図4)。運動神経の場合には、Glia derived neurotrophic factor (GDNF), Brain derived neurotrophic factor (BDNF), LIF などの受容体である GRF α1, c-Ret, TrkB, LIFR などの発現量が軒並み増加します。これらの受容体の多くは細胞内にチロシンキナーゼドメインをもち、Ras-MAP キナーゼ系や PI3K を介する系へとシグナルを伝えます。大変興味深いことに、我々の遺伝子探索の結果、Ras-MAP キナーゼ系と PI3K-Akt 系に属する多くの細胞内情報伝達分子が検出されました。受容体下流のアダプター分子である Shc, Raf-1 の活性化に作用する14-3-3, MAP キナーゼキナーゼの MEK1、ERK1、さらに PI3K, Akt1, Akt1 によりリン酸化をうけた分子に結合する14-3-3などがこれに当たります。このことは、神経傷害時には、これらの経路に属する分子群の発現が一斉に促進し、神経栄養因子やサイトカインのシグナルを促通していると考えられます。実際、われわれはアデノウイルスベクターを用いて、PI3K の下流にある Akt の活性型をコードする遺伝子を損傷運動ニューロンに導入し、神経栄養因子が十分でない条件下で、損傷に起因する細胞死を防御できるかどうかについて検討しましたが、PI3K-Akt 系

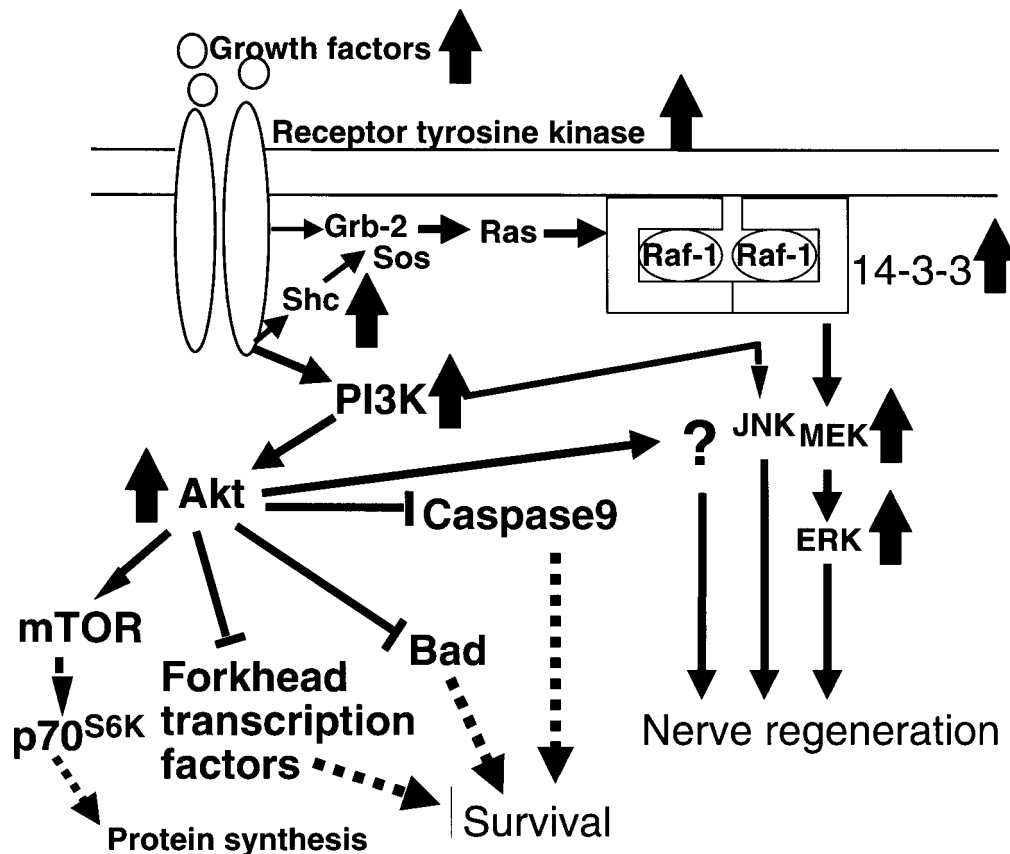


図4 神経損傷後の神経栄養因子受容体下流の細胞内情報伝達系の変化
 神経損傷後は神経栄養因子受容体の下流が活性化される。↑のつけた分子の発現や活性は神経傷害にตอบสนองして亢進する。

を活性化させるだけで、細胞死を防御できることが明らかとなりました。

以上のような背景のもと、神経栄養因子を治療に用いることが試みられました。特に筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経細胞死防御の治療のために、神経栄養因子(BDNF, GDNF, CNTF, など)の投与が臨床試験で試みられました。しかし、実際にヒトに適用した場合、嘔吐等の副作用の激しさが問題となり、実用化には至りませんでした。栄養因子受容体が本来必要としている細胞以外にも存在し、それらが複雑に作用するためであると考えられており、より局所のまたは特定の細胞へのみ因子を作用させる工夫が必要であると考えられます。

グルタミン酸やラジカルに対する防御機構

神経損傷に対して耐性のある末梢神経ではグルタミン酸毒性に対する防御反応やフリーラジカルに対する防御反応が見られます。細胞外で増加したグルタミン酸(Glu)は、EAAC1(神経細胞型Gluトランスポーター)やGLAST, GLT-1(グリア型Gluトランスポー

ター)によって速やかに細胞内へ取り込まれます。神経傷害時には、ニューロンのEAAC1とアストロサイトのGLASTの発現が亢進します(図5)。また、グルタミン合成酵素(GS)はGluを毒性のないグルタミンに転換してくれますが、通常これはニューロンには発現しておらずアストロサイトに発現しています。しかし、損傷後にはニューロンでも発現が見られるようになり、ニューロンでのGluの取り込み効率を上昇させることが明らかになっています。一方、フリーラジカルの消去にかかる酵素群の発現促進も損傷に強い末梢神経では顕著に見られます(図6)。損傷などのストレスによって発生した活性酸素は、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD, Mn-SODとCu/Zn-SOD)によって過酸化水素に変えられますが、過酸化水素を毒性の高いヒドロキシラジカルに向かわせないように、カタラーゼ(CAT)やグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)、ペルオキシレドキシシン(PRX)、チオレドキシシン(TRX)、グルタチオンリダクターゼ(GSH-R)、チオレドキシシンレダクターゼ(TRX-R)などの一連の酵素群の強い発現促進が認められます。このようなラジカル

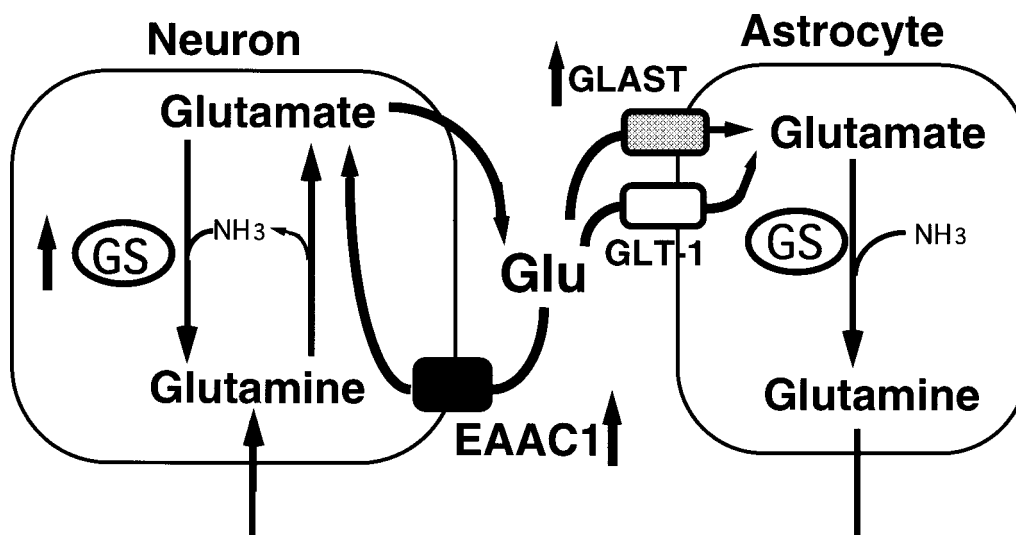


図5 グルタミン酸毒性低下の分子メカニズム
細胞外に一定の濃度で存在すると毒性のあるグルタミン酸(Glu)は、ニューロンとアストロサイトでは異なるメカニズムで取り込まれる。取り込みに関与する分子群は神経損傷に応答して発現が亢進する(本文参照)。

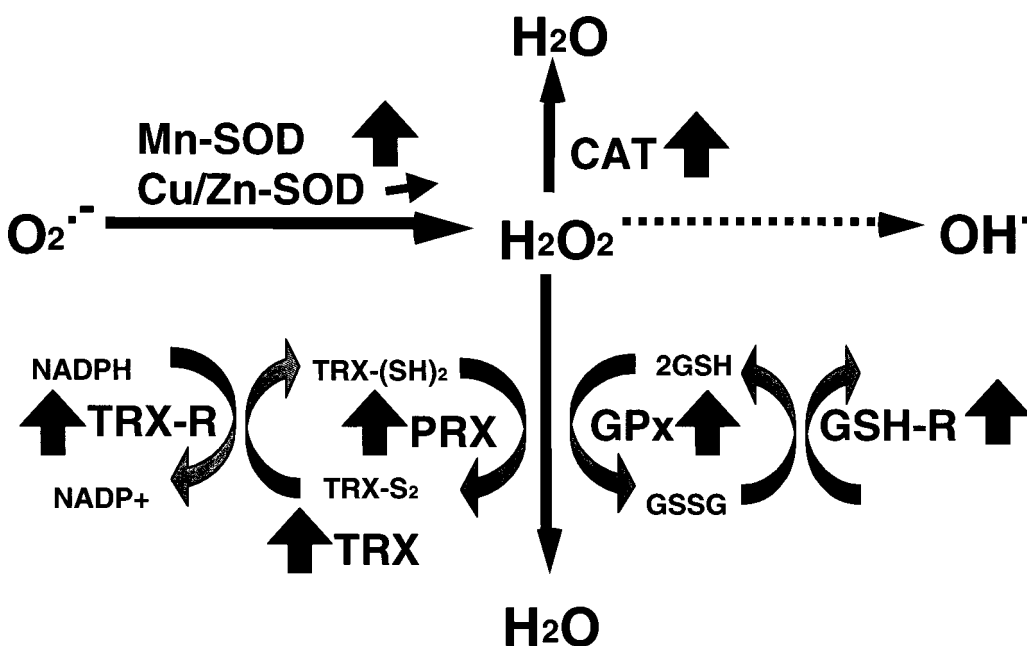


図6 スーパーオキシドの消去系
神経傷害後に発生した活性酸素をH₂Oにするための一連の酵素群が損傷ニューロンで一斉に発現する(本文参照)。

の消去系の賦活化が、生存のための必須の応答であると考えられます。

軸索突起伸展抑制因子

末梢と中枢神経系の違いを考えたときに、最も著明な点は髄鞘形成を担うオリゴデンドロサイト(末梢)とシュワン細胞(中枢)であります。この点に着目

し、オリゴデンドロサイトから軸索突起の伸展を抑制するものが放出されているのではないかと考えたのが、チューリヒの M. Schwab です。このアイデア自身は1985年ごろに発表され、想定されている分子に対する抗体まで作成されました。しかし、分子自身の本体はなかなか解明されず、15年後の2000年になって初めて遺伝子がクローニングされました。クローニング

された分子は NOGO と命名され、膜を 2 回貫通する膜蛋白であることが明らかになりました。しかし、この分子の作用機序については、いかにプロセッシングされ放出されるのかなど未解決の問題を多く孕んでおり、もうしばらく議論が続くものと思われます。

NOGO とは別に、神経突起の伸展を阻害するものとして注目を集めているものに、細胞外基質のプロテオグリカンがあります。特にコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)は、神経損傷後に活性化型アストロサイトから放出され、グリア瘢痕の表面で神経線維を寄せ付けない原因であるという考えを支持する知見が最近多く発表されています。実際 CSPG が分泌されない損傷では、神経突起が伸展します。また、この基質を分解する酵素(chondroitinase ABC)を神経損傷後に損傷部位へ持続投与することで、軸索伸展が起こり神経再生が確認されております。以上から、損傷後の神経突起伸展を阻害するものとして、オリゴデンドロサイト由来の NOGO やアストロサイト由来の CSPG の産生をいかに抑制するかが、今後の中枢神経系の神経再生を促すための重要な点であり、治療へ向けての手法の開発が期待されています。

神経幹細胞

生前に細胞分裂のマーカである BrdU を投与しておき、BrdU を取り込みかつ神経細胞のマーカで二重染色された神経細胞が死後の剖検脳において存在することの証明は、脳の研究者のみならず一般社会にも極めて大なるインパクトを与えました。高齢者の脳においても増殖能と分化能を合わせ持った神経幹細胞が存在し、実際に神経細胞へと分化していることが証明されたからです。このインパクトがあまりにも大きかったので、神経幹細胞は神経再生治療に画期的なものをもたらすものと過剰なまでの期待が一般社会に巻き起こりました。神経幹細胞を胎児脳や ES 細胞から取りだし、継代培養し、目的の神経細胞に分化させてから脳に移植することにより、失われた神経細胞の補充が可能になると考えられました。また、間葉系の幹細胞を神経細胞に分化させることにより、患者さん自身の造血組織から幹細胞を取りだし神経細胞にまで分化させる可能性も出てきました。これによりドナーの問題も一挙に解決します。しかし、幹細胞の分化を確実に制御する方法がまだまだ不十分であり、これが移植の上で大きな障害となっています。神経に分化させたつも

りでもそのなかに増殖能をもったアストロサイトや他の細胞が混入していると腫瘍化してしまいます。また、脳の神経細胞にはさまざまなタイプの神経細胞があり、それぞれが複雑な回路の特定の部分で役割を果たしているため、一つの幹細胞からそれほど複雑な神経素子を分化させることが可能なかという疑問も生まれてきます。いずれにしろ幹細胞を用いた再生医療は実用化にはまだ暫くの間がかかると思われます。

これからの神経再生医療

中枢神経は再生しないとされてまいりましたが、再生しない理由が近年急速に理解されつつあります。損傷後に細胞死が起こるのは、神経細胞死のシグナルに対抗する生存のためのシグナル応答がうまくゆかないこと。すなわち生存のシグナルと細胞死のシグナルのバランスが細胞死の方に傾くからであり、PI3K-Akt 系などの生存シグナルを活性化して、バランスを戻してやればよいのです。何をすれば良いか解ってきたのですが、どのようにすれば良いかという治療へ向けての戦略が残されています。特定の神経細胞にのみ発現するようにデザインされたウイルスベクターなどを用いて遺伝子導入し、特定の分子を過剰発現させたり、デコイやアンチセンスといった発現抑制の方法が模索されつつあり、損傷神経細胞においてのみ生存シグナルを強制的に作動させることが、近い将来可能になるでしょう。これにより、損傷神経細胞の細胞死を極力押さえることができると考えられます。また、成人の中枢神経系では神経突起が伸びにくい環境であると考えられていたのですが、伸びにくい環境の原因分子の同定が急速に進んでおります。特にコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)の発現抑制や積極的な分解により、神経突起伸展の環境が劇的に向上するという動物実験の結果は、回路修復の問題にかなり楽観的な光を与えてくれます。頸髄での脊髄損傷の時に CSPG を分解する酵素処理をすることにより、神経突起が 0.5mm か 1 cm でも長く伸びれば、指先や手の動きだけでも取り戻せるのです。このような温存再生による治療開発を前進させる間に、神経幹細胞の分化制御が十分可能になり、やがて幹細胞から作られた新たな神経素子を損傷部位に導入し、ホストの目的神経核へと投射させることが可能になることが期待されます。神経再生医療の現状は、幹細胞の期待の大きさから、補充再生に軸足が掛かりすぎているきらいがあ

りますが、より治療に近い位置にある温存再生の研究をボトムアップさせることによる、両者の均衡のとれた研究推進が必要で、これにより神経再生医療を最も効率良く現実化してゆくのではないのでしょうか。

おわりに

組織学総論の学生向け講義で、神経組織の特徴の一つとして成熟した神経細胞は分裂増殖能を失っていることを、また中枢神経は極めて再生しにくい組織であることも教えてきました。発生学では間葉系由来の組織と外胚葉由来の組織を明確に分類したものです。神経解剖の試験問題では神経管由来の細胞と神経堤由来の細胞を分類しなさいといった問題を出題したものでした。どうも最近では状況が異なってきて、この手の講義や問題作成には慎重にならざるを得ません。教科書に書かれるほどに信じられていたことが、どうやら少し異なるのではと考えさせられることが、最近しばしば起こります。これは、この分野の研究の展開が急であることの証であり、損傷脳の新たな治療の可能性が

広がっていることを強く期待させます。今後のこの分野のさらなる発展のため、より多くの研究者の方がこの分野に参入され、脳梗塞や脊損が回復する疾患となることを祈ります。

参考文献

1. 木山博資：運動神経損傷、森寿他編、{脳神経科学イラストレイティッド}、羊土社、pp304-311、2000
2. 木山博資、他：損傷神経生存・修復の分子メカニズム、蛋白質・核酸・酵素45：1309-1317、2000
3. Kiryu S, Yao GL, Morita N, Kato H, Kiyama H : Nerve injury enhances rat neuronal glutamate transporter expression : identification by differential display PCR. *J.Neurosci.* 15:7872-7878, 1995
4. Namikawa K et al : Akt/protein kinase B prevents injury-induced motoneuron death and accelerates axonal regeneration. *J. Neurosci.* 20(8) : 2875-86, 2000

Brain Repair

— A Possible Cure ? —

KIYAMA Hiroshi*

Summary

It has been believed that a repair of injured brain is far difficult due to the characteristics of the central nervous tissues. However recent advance in this field revealed some unexpected evidences, and suggested possibilities of the brain cure. In this review, I would like to present some recent topics in this field and portray a prospect of a future possibility on the injured brain repair.

* Department of Anatomy, Graduate School of Medicine, Osaka City University